

SKIN TIGHTENING AGENT

Publication number: JP11263718 (A)

Publication date: 1999-09-28

Inventor(s): FUJIMURA TSUTOMU; TSUKAHARA KAZUE; MORIWAKI SHIGERU; TAKEMA YOSHINORI +

Applicant(s): KAO CORP +

Classification:

- International: **A61K36/00; A61K36/07; A61K36/18; A61K8/00; A61K8/96; A61K8/97; A61K8/98; A61P17/00; A61Q19/00; A61K36/00; A61K36/06; A61K36/18; A61K8/00; A61K8/96; A61P17/00; A61Q19/00; (IPC1-7): A61K35/78; A61K35/84; A61K7/00; A61K7/48**

- European:

Application number: JP19980065410 19980316

Priority number(s): JP19980065410 19980316

Abstract of JP 11263718 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an agent for improvement of the slackness and tightening of skin containing a substance capable of promoting the expression of an integrin in a human dermal cell as an active ingredient and having effects on the slackness and loss of tensility of the skin. **SOLUTION:** This agent for improvement of the slackness and tightening of skin contains a substance promoting the expression of an integrin (preferably one or more kinds of plants selected from the group consisting of *Arctium lappa* L., *Rosmarinus officinalis*, *Actinidia chinensis*, *Pachyma hoelen* Rumph., *Daucus carota* L. and *Lysimachia sikokiana* Miquel or their extracts) in a human dermal cell (preferably a human dermal fibroblast) as an active ingredient. The integrin is preferably integrin $\alpha 2\beta 1$. An organic solvent (e.g. ethanol or propanol) or a mixture of water with the organic solvent is preferred as a solvent used for the extraction. The plant extract is prepared by adding the solvent to, e.g. a technical product, a dried substance or a dried and pulverized substance and performing the extraction at preferably at 3-70 deg.C for 1-15 days. The content of the plant or extract is preferably 0.0001-3 wt. %.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-263718

(43) 公開日 平成11年(1999) 9月28日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
A 6 1 K 7/48		A 6 1 K 7/48	
7/00		7/00	K
			W
35/78		35/78	W
	ADA		ADAC
審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 6 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平10-65410	(71) 出願人	000000918 花王株式会社 東京都中央区日本橋茅場町 1 丁目14番10号
(22) 出願日	平成10年(1998) 3月16日	(72) 発明者	藤村 努 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会 社研究所内
		(72) 発明者	塚原 和枝 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会 社研究所内
		(72) 発明者	森脇 繁 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会 社研究所内
		(74) 代理人	弁理士 有賀 三幸 (外 4 名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚引き締め剤

(57) 【要約】

【課題】 皮膚のたるみを改善し、皮膚に引き締め感
を付与する皮膚たるみ改善・引き締め剤の提供。

【解決手段】 ヒト皮膚細胞のインテグリン発現促進物
質を有効成分とする皮膚たるみ改善・引き締め剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ヒト皮膚細胞のインテグリン発現促進物質を有効成分とする皮膚たるみ改善・引き締め剤。

【請求項2】 インテグリンがインテグリン $\alpha 2\beta 1$ である請求項1記載の皮膚たるみ改善・引き締め剤。

【請求項3】 ヒト皮膚細胞がヒト皮膚線維芽細胞である請求項1又は2記載の皮膚たるみ改善・引き締め剤。

【請求項4】 インテグリン発現促進物質が、ゴボウ、ローズマリー、キウイ、ブクリョウ、ニンジン及びコウソウからなる群より選ばれる1種又は2種以上の植物又はその抽出物である請求項1～3のいずれか1項記載の皮膚たるみ改善・引き締め剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、皮膚のたるみを改善し、引き締まり感を付与する組成物に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】皮膚は、常に乾燥、紫外線等の外界の刺激にさらされており、加齢とともにハリ、弾力を喪失し、たるみが生じる。

【0003】従来、このような皮膚のたるみを改善し、皮膚を引き締める薬剤は存在しなかった。収れん剤に皮膚引き締め効果があることが知られているが、収れん剤の作用は局所における一時的な漿液減少及び血管収縮作用にすぎず、皮膚のたるみを改善できるものではなかった。

【0004】従って、本発明の目的は皮膚のたるみやハリの喪失に対して効果のある皮膚のたるみ改善及び引き締め剤を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】かかる実状に鑑み本発明者は、皮膚細胞、特に皮膚線維芽細胞とコラーゲンなどの細胞外マトリックスとの相互作用に着目した。

【0006】すなわち、皮膚は表皮、真皮、皮下組織の3層に主に分けられ、それらのうち真皮は皮膚の構造の維持に極めて重要であり、コラーゲン、フィブロネクチン、エラスチンといった線維により強固かつ柔軟に造られ、真皮結合組織を形成している。ヒト皮膚細胞、特にヒト皮膚線維芽細胞はこれらコラーゲン、フィブロネクチン、エラスチンなどの線維と相互作用することにより結合組織の状態をコントロールしている。従って、皮膚線維芽細胞とコラーゲンなど細胞外マトリックスとの相互作用は皮膚のハリの維持あるいは喪失に深く関わっていると考えられる。

【0007】一方、細胞は細胞表面に発現する特異的な受容体であるインテグリンを介して細胞外マトリックスと接着する。かかるインテグリンの重要性は近年増大しているが、白血球接着抑制、血小板凝集阻害、癌転移抑制、あるいは心筋梗塞、動脈硬化症、骨溶解性疾患等の

治療、予防への応用が検討されているにすぎない。

【0008】そこで、本発明者らは更に鋭意研究した結果、皮膚細胞においてはこれまでほとんど注目されていなかったインテグリンに着目し、かかるインテグリンを増大させることにより、皮膚細胞、特に皮膚線維芽細胞と細胞外マトリックスとの相互作用を活性化し、皮膚のたるみを改善し、ハ리를維持、回復し、皮膚を引き締めることができることを見出し本発明を完成させた。

【0009】すなわち本発明は、ヒト皮膚細胞のインテグリン発現促進物質を有効成分とする皮膚たるみ改善・引き締め剤を提供するものである。

【0010】

【発明の実施の形態】本発明においてインテグリンは、ヒト皮膚細胞に発現するものであればよいが、特にヒト皮膚線維芽細胞に発現するものであることが好ましい。ヒト皮膚線維芽細胞に発現するものであれば特に優れた皮膚引き締め効果を発揮することができる。インテグリンは、 α サブユニット、 β サブユニットからなり、 α サブユニットは更に $\alpha 1$ から $\alpha 5$ 、 αL 等が存在し、 β サブユニットは $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 等が存在するが、各種結合組織に存在するコラーゲン、ビトロネクチン、フィブロネクチン、ラミニン等マトリックスと線維芽細胞など結合組織に存在する細胞との相互作用を考えると、これらのうち $\alpha 2$ サブユニット、 $\alpha 5$ サブユニット、 $\beta 1$ サブユニットの発現が促進されるのが好ましく、更には $\alpha 2$ サブユニットの発現が促進され、同時に $\beta 1$ サブユニットの発現が促進されることがより望ましい。また、特に、皮膚線維芽細胞に関してはコラーゲンとの相互作用の観点から $\alpha 2\beta 1$ インテグリンの発現が促進されることが好ましい。

【0011】本発明の皮膚たるみ改善・引き締め剤の有効成分は、ヒト皮膚細胞のインテグリンの発現を促進するものであればどのようなものでもよいが、ゴボウ、ローズマリー、キウイ、ブクリョウ、ニンジン及びコウソウからなる群より選ばれる1種又は2種以上の植物又はその抽出物であることが好ましい。

【0012】これらの植物又はその抽出物はすでに一般の皮膚外用剤、化粧品、医薬品の原料、基材、添加剤として知られているものである。また保湿効果、抗炎症効果、血行促進効果、養毛効果、美白効果等の効果があることが知られているものもある。しかし、その皮膚細胞のインテグリンの発現を促進させることにより皮膚を引き締めることができることについては全く知られていなかった。

【0013】ここで植物とは、それらの全草又はそれらの葉、葉柄、茎、根、種子の1もしくは2以上の箇所（以下、「原体」と称する）又はこれを乾燥して粉碎したものである。また植物抽出物とは、原体を乾燥し又は乾燥することなく粉碎した後、常温又は加温下で溶剤により抽出するか又はソックスレー抽出器等の抽出器具を

用いて抽出することにより得られる、溶媒抽出液、その希釈液もしくは濃縮液、又はその乾燥末をいう。

【0014】抽出に用いる溶剤としては水、有機溶媒及びこれらの混合物が挙げられるが、特に有機溶媒、又は水と有機溶媒との混合物が好ましい。有機溶媒としては、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エステル類、アルコール類が挙げられるが、特に、エタノール、プロパノール、プロピレングリコール、ブチレングリコールが好ましい。

【0015】原体からの抽出は例えば以下のように行う。すなわち原体そのもの又は乾燥物もしくは乾燥粉砕物に溶媒を加え、1～100℃、好ましくは3～70℃で0.5～30日間、好ましくは1～15日間抽出する。次いで得られた抽出液を適宜濾過、静置、濾過等することにより植物抽出物を得ることができる。当該抽出物は希釈、濃縮もしくは凍結乾燥した後、粉末又はペースト状に調製し、適宜製剤化してもよい。また、必要により公知の方法で脱臭、脱色等の精製処理を行ってもよい。植物抽出物は、このようにして抽出したものを用いてもよく、市販品を利用してもよい。

【0016】前記の植物又はその抽出物は、そのままでもたるみ改善・皮膚引き締め剤として用いることもできるが、適宜製剤化して用いることもできる。

【0017】本発明の皮膚たるみ改善・引き締め剤中、前記植物又はその抽出物の含有量は、効果、配合性、使用感の観点から通常有効成分の乾燥固形分として0.00001～10重量%が好ましく、0.0001～3重量%が特に好ましい。

【0018】本発明の皮膚細胞のインテグリン発現促進剤を有効成分とする皮膚たるみ改善・引き締め剤には、前記植物又はその抽出物の他、通常使用される外用基材、他の薬効成分を配合できる。ここで用いられる外用基材としては、油性基剤をベースとするもの、油/水、水/油型の乳化系基剤をベースとするもの、水をベースとするもののいずれであってもよい。油性基剤としては、特に制限はなく、例えば植物油、動物油、合成油、シリコーン油、脂肪酸、天然又は合成のグリセリド等が

挙げられる。また、保湿剤、紫外線吸収剤、アルコール類、キレート類、pH調整剤、防腐剤、増粘剤、色素、香料等を任意に組み合わせて配合することができる。また、上記薬効成分としては特に制限はなく、例えば鎮痛消炎剤、殺菌消毒剤、ビタミン類、皮膚柔軟化剤等を必要に応じて適宜使用できる。皮膚外用剤の形態としては、軟膏、クリーム、乳液、化粧水、ジェル、パック剤、パップ剤、ファンデーション等が挙げられる。

【0019】本発明の皮膚たるみ改善・引き締め剤は外用及び内服のいずれの方法でも投与することができるが、外用投与することが好ましく、皮膚外用剤として投与することが特に好ましい。

【0020】なお、インテグリンの検出には種々の方法があり、抗体を用いる方法としては例えばフローサイトメトリー（FACSscan）、イムノプロットティング、ウエスタンプロットティング、抗体染色法などが挙げられ、mRNAを用いる方法としては例えばPCR、ノーザンプロットティングなどが挙げられる。インテグリンの検出に用いる細胞としては実際に皮膚真皮組織に存在する皮膚線維芽細胞が最も好ましいが、肺線維芽細胞等他の組織の線維芽細胞でもよく、また、軟骨細胞等でも良い。

【0021】

【実施例】次に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0022】実施例1～7

表1に示す植物の部位の粉砕物1kgを抽出溶媒5リットルに室温で1週間浸漬し、溶媒可溶成分を抽出した。抽出液を分離した残渣について同様の操作を繰り返し、合計10リットルの抽出液を得た。この抽出液の溶媒を留去し、減圧乾固し、抽出物を得た。なお、以下において、Wは水を、BGは1,3-ブチレングリコール、ETはエタノールを示す。

【0023】

【表1】

	植 物	抽出部位	抽出溶媒	抽出量 (g)
実施例1	ローズマリー	全草	50%ET/W	20
実施例2	ローズマリー	全草	80%ET/W	30
実施例3	キウイ	果実、葉	BG	10
実施例4	ブクリョウ	菌核	W	50
実施例5	コウソウ	全葉	W	30
実施例6	ゴボウ	根又は全草	W	40
実施例7	ニンジン	根	50%ET/W	20

【0024】試験例1 インテグリン増大活性の測定
活性の測定はRiikonenらの方法（J. Bio

l. Chem., 270, 13548 (1995))に従い行った。ヒト皮膚線維芽細胞（ヒト包皮由来）を9

0mm培養ディッシュに播種し(5%牛胎児血清(FCS)含有DMEM(GIBCO))、24時間後、実施例1、2及び4〜7で得られた植物抽出物を最終濃度が0.01〜0.001重量%(乾燥固形換算重量%)となるように加え培養した。またコントロールとして用いた溶媒を加え培養した。48時間後、細胞をトリプシン/EDTAを作用させて細胞を剥がし、FCSにてトリプシンを中和し、遠心して上清を廃棄するなどして洗浄した。0.1%FCS、0.02%NaN₃含有PBSにて同様に2回洗浄したのち、細胞に抗ヒトインテグリン $\alpha 2$ 抗体(mouse, GIBCO社)、抗ヒトインテグリン $\beta 1$ 抗体(mouse, GIBCO社)及び抗ヒトインテグリン $\alpha 2 \beta 1$ 抗体(mouse, CHEM

ICON社)各1/100〜1/200濃度を4℃で30分間作用させた。2度洗浄後、二次抗体としてFITC標識抗マウスIgG1抗体を1/100濃度で、4℃で30分間作用させたのち、3度洗浄を繰り返した後FACScan(Becton Dickinson)を用いて分析した。FACScanのブランクとしては一次抗体にmouse IgG1(1 μ g/ml)を用いた。各蛍光強度よりブランク分を差し引き、コントロールを100%としたときの相対蛍光強度を算出した。結果を表2に示す。

【0025】

【表2】

サンプル	濃度重量固形 残分重量%	インテグリン $\alpha 2$ 相対値	インテグリン $\beta 1$ 相対値	インテグリン $\alpha 2 \beta 1$ 相対値
ローズマリー	0.01	114	108	127
ローズマリー	0.003	108	105	118
ブクリョウ	0.01	109	107	119
ヨウソウ	0.01	126	118	136
ゴボウ	0.01	118	107	129
ニンジン	0.01	104	103	108

【0026】表2より、上記植物抽出物の作用により、インテグリンの増大、特にインテグリン $\alpha 2 \beta 1$ の増大が認められている。

【0027】試験例2

ローズマリー抽出物又はゴボウ抽出物配合ジェルを用いたパネラーによる皮膚

弾力性評価

実施例1で得られたローズマリー抽出物又は実施例6で得られたゴボウ抽出物配合ジェル(ジェルB及びC、表3参照)を用い、各サンプルにつき10名のパネラーによる評価を行った。各抽出物配合ジェルを一日朝夜1回

ずつ2週間、上腕内側に塗布し、皮膚弾性値をキューブメーターSEM575(クレージュ&カザカ社製)(吸引圧500mbar、吸引時間8sec、解放2sec)を用い、塗布前及び2週間後に測定した。日差変動を考慮し測定時刻は各人それぞれ午前中の一定の時刻に統一した。またコントロールとして抽出物を配合しないジェル(ジェルA、表3参照)を用いた。その平均及び標準偏差を表4に示す。

【0028】

【表3】

	ジェルA	ジェルB	ジェルC
アルギン酸ナトリウム	1.0	1.0	1.0
86%グリセリン	5.0	5.0	5.0
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(40E.O.)	0.5	0.5	0.5
ローズマリー抽出物	—	0.01	—
ゴボウ抽出物	—	—	0.003
精製水	バランス	バランス	バランス
計	100.0	100.0	100.0

【0029】

【表4】

ジェル	配合エキス（固形残分含有量％）	皮膚弾性値	
		使用前	2週間使用後
ジェルA	無し（コントロール）	0.20（0.033）	0.21（0.036）
ジェルB	ローズマリー（0.01％）	0.21（0.035）	0.232（0.052）
ジェルC	ゴボウ（0.003％）	0.205（0.04）	0.228（0.045）

（ ）内は標準偏差を示す。以下の表において同じ。

【0030】表4よりジェルB及びジェルCを用いた場合、皮膚の弾力性が上昇していることが確認された。

【0031】試験例3 皮膚引き締め度の評価

試験例2のジェルA～Cを用い、各ジェルにつき10名のパネラーによる皮膚引き締め度評価を行った。各ジェルを一日朝夕1回ずつ2週間、上腕内側及び顔面頬からあごにかけての部分に塗布し、塗布前に対する2週間後の引き締め感を以下の評価基準で評価した。その平均及び標準偏差を表5に示す。

（評価基準）

- 1：悪化した
- 0：変わらない、わからない
- 1：微かに引き締まった
- 2：やや引き締まった
- 3：引き締まった
- 4：とても引き締まった

【0032】

【表5】

（成分）	（重量％）
ポリアクリル酸（カーボボール；グッドリッチ社製）	0.5
水酸化カリウム	0.15
グルカム	10.0
86％グリセリン	10.0
グリシンペタイン	3.0
ローズマリー抽出物（実施例1）	1.0
コハク酸	1.5
精製水	バランス
計	10.0

【0036】実施例9

下記に示す処方の皮膚たるみ改善・引き締め剤（乳液）を常法により製造した。

（成分）	（重量％）
パルミチン酸	0.5
オリーブ油	2.0
セタノール	1.0
ホホバ油	5.0
モノヘキサデシルリン酸ナトリウム塩	2.0
モノステアリン酸ソルビタン	0.5
グリセリン	15.0
エタノール	5.0
コウソウ抽出物（実施例5）	1.0
キウイ抽出物（実施例3）	0.5

ジェル	上腕内側	顔面頬からあごにかけての部分
	引き締め効果スコア	
ジェルA	0.1（0.87）	0.1（0.5）
ジェルB	0.9（0.87）	0.7（0.57）
ジェルC	0.9（0.82）	0.9（0.82）

【0033】表5よりジェルB又はCを用いた場合、上腕内側、顔面頬からあごにかけての部分で引き締め効果が実感されていることが確認された。

【0034】実施例8

下記に示す処方の皮膚たるみ改善・引き締め剤（ジェル）を常法により製造した。

【0035】

【表6】

【0037】

【表7】

乳酸	2.0
精製水	バランス
計	100.0
【0038】実施例10	【0039】
下記に示す処方 of 皮膚たるみ改善・引き締め剤（化粧水）を常法により製造した。	【表8】
（成分）	（重量%）
ゴボウ抽出物（実施例6）	0.2
ニンジン抽出物（実施例7）	0.2
86%グリセリン	15.0
ジプロピレングリコール	5.0
精製水	バランス
計	100.0
【0040】	用いることにより、皮膚に引き締め感を与与することができる。
【発明の効果】本発明の皮膚たるみ改善・引き締め剤を	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶
A61K 35/84

識別記号

F I
A61K 35/84

A

(72)発明者 武馬 吉則
栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社
社研究所内